

(19) Japan Patent Office  
(12) Patent Disclosure Bulletin

(11) Patent Application Disclosure Bulletin No.: 58-162573  
(44) Patent Application Disclosure Bulletin Date: September 27, 1983  
Request for Examination: Not yet made  
Number of Inventions: 2  
Total Pages: 15

(51) Int. Cl. <sup>3</sup>	Identification Code	Internal File Nos.
C 07 D 209/12		6807-4C
A 61 K 31/40	ABF	6408-4C
C 07 D 209/18		6807-4C

---

(54) Title of Invention:	1-Substituted-2-phenylindole derivative
(21) Patent Application No.:	57-42909
(22) Patent Application Date:	March 19, 1982
(72) Inventor:	Yashushi Suzuki
"	157 Sachigaoka, Asahi-ku, Yokohama-shi
"	Kunio Tsukamoto
"	4-19-2 Komone, Itabashi-ku, Tokyo
"	Nobuyoshi Minami
"	60-12 Honshuku-cho, Asahi-ku, Yokohama-shi
"	Yukio Hasegawa
"	3-22-19 Chuo Rinkan, Yamato-shi
"	Michitaka Sato
"	1168 Kopo Izumi 202, Noborito, Tama-ku, Kawasaki-shi
"	Norio Yamamoto
"	201 Nakanoshima, Tama-ku, Kawasaki-shi
"	Katsuhiko Miyasaka
"	2-23-9 Mori-dai, Atsugi-shi
"	Takashi Kenjo
"	17-5 Sumiyoshi-dai, Midori-ku, Yokohama-shi
"	Katsuhiko Miyazawa
"	4-2-4 Ogawa, Machida-shi

---

(71) Applicant:

Satoshi Funakoshi  
587-6 (216) Shimo Imaizumi, Ebina-shi

(74) Agent:

Teikoku Hormone Manufacturing Co., Ltd.  
2-5-1 Akasaka, Minato-ku, Tokyo  
Hirayoshi Odajima, Patent Attorney (and 1  
other)

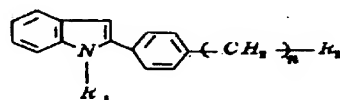
## Specifications

### 1. Title of Invention:

1-Substituted-2-phenylindole derivative

### Claims:

(1) Compounds which comprise 1-substituted-2-phenylindole derivatives expressed by the formula



(I)

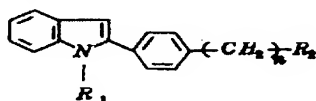
wherein R<sub>1</sub> is an alkyl or alkenyl group with a carbon number of 3-12, R<sub>2</sub> is a hydroxyl, carboxyl, or lower alkoxy group, and n is an integer in the range of 0-3.

(2) Compounds in accordance with Claim (1), in which R<sub>1</sub> is an alkyl group with a carbon number of 4-6.

(3) Compounds in accordance with Claim (1), in which R<sub>2</sub> is a carboxyl or lower alkoxy carbonyl group and n is 1.

(4) Compounds in accordance with Claim (1), in which R<sub>2</sub> is a hydroxyl group and n is 0.

(5) A lipoxygenase inhibitor of polyunsaturated fatty acids, with 1-substituted-2-phenylindole derivatives expressed by the formula



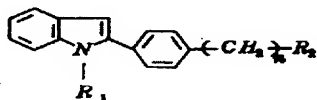
(I)

wherein R<sub>1</sub> is an alkyl or alkenyl group with a carbon number of 3-12, R<sub>2</sub> is a hydroxyl, carboxyl, or lower alkoxy group, and n is an integer in the range of 0-3

and their pharmaceutically acceptable salts as effective ingredients.

### 3. Detailed Explanation of Invention:

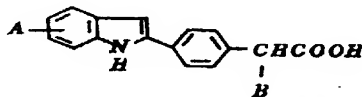
This invention concerns novel 1-substituted-2-phenylindole derivatives. More specifically, it concerns 1-substituted-2-phenylindole derivatives expressed by the formula



(I)

wherein  $R_1$  is an alkyl or alkenyl group with a carbon number of 3–12,  $R_2$  is a hydroxyl, carboxyl, or lower alkoxy group, and  $n$  is an integer in the range of 0–3 and their salts.

As the 2-phenylindole derivatives, 2-phenylindole derivatives in which the 1-position is unsubstituted, expressed by the formula



wherein  $A$  is a hydrogen atom, halogen atom, trifluoromethyl group, lower alkyl group, or lower alkoxy group and  $B$  is a hydrogen atom or lower alkyl group, have been proposed as compounds which are useful as anti-inflammatories (Japan Patent Disclosure Bulletin No. 48-29767).

The inventors discovered that 2-phenylindole derivatives expressed by formula (I) above, in which the 1-position is substituted with alkyl or alkenyl groups with carbon numbers of 3–12, are novel compounds unknown in the literature up to now, and that they have the activity of inhibiting lipoygenases of specific polyunsaturated fatty acids. Thus, they arrived at this invention.

Polyvalent unsaturated fatty acids, especially arachidonic acid, are constituents of phospholipids present in body membranes; they are liberated from the membranes in cells by various stimuli [e.g., inflammatory stimuli, antigen-antibody reactions (immune stimuli), etc.]. The liberated arachidonic acid is ordinarily metabolized by cyclooxygenase and lipoygenase, but it is thought that the slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A), which is a metabolic product of this lipoygenase, is a causative substance of allergic symptoms which contribute to allergic reactions. Moreover, peroxy fatty acids which are lipoxidase metabolic products of the polyvalent unsaturated fatty acids have bad effects on the body, such as inhibiting the production of prostacyclin, which has an important role in protecting body tissues.

Up to now, 3-amino-1-(3-trifluoromethylphenyl)-2-pyrazoline (BW 755 C) and 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid have been known as inhibitors of lipoygenases, but both of them are lacking in specificity; they not only inhibited lipoygenases but also cyclooxygenases.

Therefore, the compounds of formula (I), which are provided by this invention, have a unique activity, unknown up to now, of specifically inhibiting the lipoygenases of polyvalent unsaturated fatty acids, and effectively inhibit allergic reactions, such as asthma, allergic dermatitis, allergic rhinitis, food allergies, etc. They are also

very useful for inhibiting the production of peroxy fatty acids and protecting body tissues from these peroxides.

In formula (I) above, the alkyl groups with carbon numbers of 3–12 shown by  $R_1$  may be linear or branched groups, e.g., n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-dodecyl, isobutyl-3-methylbutyl, 4-methylpentyl, 2-ethylhexyl, etc., groups. Among them, alkyl groups with carbon numbers of 4–6, especially the n-butyl group, are preferable. On the other hand, the alkenyl groups with carbon numbers of 3–12 may also be linear or branched groups, e.g., allyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 3-methyl-2-butenyl, etc., groups.

The term "lower" in these Specifications means that the carbon numbers of the groups or compounds to which the groups referred to are attached are 6 or less, preferably 4 or less.

Thus, "lower alkoxy carbonyl groups" are, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, etc. groups.

Typical examples of the compounds shown by formula (I), provided by this invention, are:

1-n-propyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
1-n-propyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-(4-carboxyphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-[4-(2-carboxyethyl)phenyl]indole,  
1-n-butyl-2-(4-methoxycarbonylphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-(4-hydroxymethylphenyl)indole,  
1-n-butyl-2-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]indole,  
1-n-butyl-2-[4-(3-hydroxypropyl)phenyl]indole,  
1-n-pentyl-2-(4-carboxyphenyl)indole,  
1-n-pentyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
1-n-pentyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
1-n-pentyl-2-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]indole,  
1-n-hexyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
1-n-hexyl-2-[4-(2-carboxyethyl)phenyl]indole,  
1-n-hexyl-2-(4-propoxycarbonylmethylphenyl)indole,  
1-n-hexyl-2-[4-(2-ethoxycarboxyethyl)phenyl]indole,  
1-n-hexyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
1-n-hexyl-2-(4-hydroxymethylphenyl)indole,

1-n-hexyl-2-[4-(3-hydroxypropyl)phenyl]indole,  
 1-n-heptyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
 1-n-octyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
 1-n-octyl-2-(4-hydroxymethylphenyl)indole,  
 1-n-nonyl-2-(4-carboxyphenyl)indole,  
 1-n-decyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
 1-n-decyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
 1-n-dodecyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
 1-n-isobutyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
 1-n-isobutyl-2-[4-(2-carboxyethyl)phenyl]indole,  
 1-n-isobutyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
 1-(3-methylbutyl)-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
 1-(2-ethylhexyl)-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
 1-allyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole,  
 1-(3-butenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)indole,  
 1-(3-methyl-2-butenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)indole, etc.

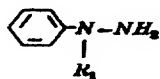
Among these compounds of formula (I), those in which  $R_1$  is an alkyl group with a carbon number of 4-6, those in which  $R_2$  is a carboxyl or lower alkoxy carbonyl group and  $n = 1$ , and those in which  $R_2$  is a hydroxyl group and  $n = 0$  are desirable groups of compounds.

The compounds of formula (I) in which  $R_2$  is a carboxyl group and those in which  $R_2$  is a carboxyl group and  $n = 0$  can also be present in the form of a salt. This term "salt" means that the carboxyl or hydroxyl group of the compound of formula (I) becomes  $-COO^{\ominus}$  or  $-O^{\ominus}$  and is bonded with a metal or an organic base, as mentioned below.

Examples of the salts of the compounds of formula (I) are metallic salts, such as sodium, potassium, calcium, magnesium or aluminum salts, and organic salts, such as diethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, pyridine, picoline, brucine, morphine, etc. Among these, salts which are pharmaceutically acceptable are preferable.

The compounds of formula (I) can be produced by:

(a) reacting compounds shown by

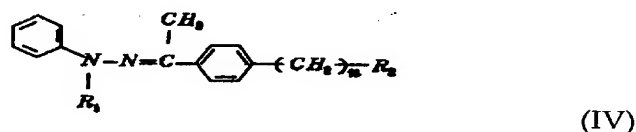


(II)

(wherein  $R_1$  has the meaning mentioned above) or their salts with compounds shown by



(wherein  $\text{R}_2$  and  $n$  have the meanings mentioned above) or their salts to obtain compounds shown by



(wherein  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , and  $n$  have the meanings mentioned above) or their salts, which are cyclized, or

(b) alkylating (or alkenylating) compounds shown by



(wherein  $\text{R}_2$  has the meaning mentioned above) or their salts in order to obtain compounds of formula (I) in which  $n = 0$ .

In reaction (a) mentioned above, the reaction of the compounds shown by (II) or their salts and the compounds shown by (III) or their salts can ordinarily be performed in a suitable solvent, e.g., methanol, ethanol, propanol, or another alcohol, or tetrahydrofuran, dioxane, or other ethers, or mixed solvents consisting of 2 or more of these solvents. The reaction temperature is not critical; it can be varied over a wide range according to the kinds of the starting raw materials and the kinds of solvents. In general, however, it is desirable to perform the reaction at a temperature from room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture, and preferably a temperature from  $50^\circ\text{C}$  to the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction is completed in several minutes to about 5 hours under these temperature conditions.

Moreover, this reaction can be performed in the presence of a suitable catalyst. Examples of acid catalysts which can be used are organic acids, such as glacial acetic acid, and inorganic acids, such as sulfuric acid. These catalysts can generally be used in quantities in the range of about 1/1000 to 1/100 mole per mole of the compound of formula (II). Furthermore, if the compounds of formula (II) are used in the form of chloride or sulfate salts, the catalysts mentioned above are not particularly necessary.

The quantity of the compounds of formula (III) or their salts used with respect to the compounds of formula (II) are not particularly limited, but this quantity is ordinarily in the range of 1-1.1 mole.

The compounds of formula (II) which are used as starting raw materials in this invention are at least partially already known [for example, seen *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4052-4054 (1955) and *J. Med. Chem.*, 19, 787-792 (1976)]. Furthermore, even when they are novel compounds, they can be produced in the same ways as known compounds.

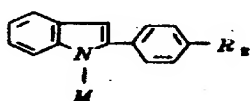
After the compounds of formula (IV) or their salts are produced by the reaction mentioned above, and if necessary isolated from the reaction mixtures according to the usual methods, they can be used in cyclization reactions. Furthermore, if the compounds of formula (II) in which  $\text{R}_2$  is a carboxyl group are used as starting raw mate-

rials, and alcoholic solvents are used as the solvents, the corresponding compounds of formula (IV) in which  $R_2$  is esterified may be produced; they can be used as is in the following reaction.

The cyclization of the compounds of formula (IV) or their salts can be performed, for example, by treating the compounds of formula (IV) or their salts with polyphosphoric acids (including mixtures of phosphorus pentoxide and phosphoric acid in any desired proportions) or their organic esters, (e.g., lower alkyl esters such as polyphosphoric acid ethyl ester or trialkylsilyl esters of polyphosphoric acid, such as trimethylsilyl ester of polyphosphoric acid), or by treating the compounds of formula (IV) or their salts with an acidic alcohol solvent, in a halogenated hydrocarbon such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, or tetrachloroethane. The former treatment with polyphosphoric acids or their organic esters is generally performed at a temperature in the range of 40–150°C, preferably 60–120°C, and the latter treatment with an acidic alcohol solvent (a saturated solution of anhydrous hydrogen chloride in an alcohol, e.g., methanol, ethanol, propanol, isopropanol, or ethylene glycol) is generally performed at a temperature in the range from room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture, preferably from room temperature to 40°C.

The quantity of the aforementioned polyphosphoric acid or its organic esters is not critical, but ordinarily it is advantageous to use at least approximately an equal weight to that of the compound of formula (IV) or its salt, and preferably an excess quantity of 5–50 times by weight. Moreover, the aforementioned acidic alcohol solvent can be used in at least about 1 equivalent per mole of the compound of formula (IV) or its salt, and preferably in a large excess quantity, in terms of the equivalents of the acid in the alcohol solvent. Furthermore, if the treatment with an acidic alcohol is performed, the carboxyl group expressed by  $R_2$  in the compound of formula (IV) may be esterified.

According to reaction (b) mentioned above, the compound of formula (V) or its salt is alkylated (or alkenylated). The alkylation (or alkenylation) may be performed by using the compound of formula (V) in the form of a compound of formula



(V-1)

(wherein M is an alkyl metal, e.g., sodium, potassium, etc., and  $R_2$  has the same meaning as above); it is reacted with a compound of formula



(VI)

(wherein X is a halogen atom, e.g., a chlorine, bromine, or iodine atom, or an acid residue, e.g., a tosyloxy, mesyloxy, etc., group, and  $R_1$  has the same meaning as above). Or it may be performed by reacting the compound of formula (V) with the aforementioned compound of formula (VI) in the presence of a base.

Examples of this base are sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium amide, etc.; they can be used in a quantity of at least 1 equivalent, and preferably 1–1.5 equivalents, per mole of the compound of formula (V).

The reaction of the compounds of formula (V) or formula (V-1) and the compounds of formula (VI) is ordinarily performed in a suitable solvent, e.g., an aromatic hydrocarbon, such as benzene, toluene, or xylene, an ether, such as tetrahydrofuran or ethyl ether, or dimethylformamide, dimethylsulfoxide, etc. The reaction temperature is not critical; it may be varied within a wide range according to the kinds of starting raw materials and solvent used. However, it is generally desirable for it to be in the range from room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture, especially from 50°C to the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction is completed within 1-10 hours under these temperature conditions.

The quantity of the compound of formula (VI) used with respect to the compound of formula (V) [or formula (V-1)] is not particularly limited, but it is ordinarily advantageous for it to be within the range of 1-1.5 moles of the compound of formula (VI) per mole of the compound of formula (V).

Furthermore, in the reaction mentioned above, if a compound of formula (V) in which R<sub>2</sub> is a hydroxyl or carboxyl group is used as the starting raw material, it is desirable to protect the hydroxyl or carboxyl group beforehand. Examples of such protective groups, in the case in which R<sub>2</sub> is a hydroxyl group, are ones which can be easily separated by hydrogenation, such as the benzyl group, and in the case in which R<sub>2</sub> is a carboxyl group, ones which can be easily separated by hydrogenation, in the same manner, and in addition, ones which can be easily separated by hydrolysis, such as alkyl esters. The target compounds can be obtained by separating these protective groups from the reaction product after the reaction by ordinary methods. Moreover, when the reaction mentioned above is performed with R<sub>2</sub> in the compounds of formula (V) being the carboxyl group, an alkyl (or alkenyl) ester may be obtained corresponding to the alkylating (or alkenylating) agent of formula (VI), and these esters can be changed to the target compounds in which R<sub>2</sub> is a carboxyl group by hydrolysis, according to the ordinary methods.

In the reaction mentioned above, the compounds of formula (V) which are used as the starting raw materials can be easily produced by reacting compounds shown by formula



(wherein R<sub>2</sub> has the same meaning as above) or their salts with compounds of formula (II) and compounds of formula (III), in the same manner as above, and the compounds of formula (IV) can be cyclized by cyclizing compounds shown by the formula



(wherein R<sub>2</sub> has the same meaning as above) or their salts in the same manner as above.

The compounds of formula (I) or their salts, obtained in this way, can be separated from the reaction mixtures and/or purified by publicly known methods, e.g., extraction, filtration, distillation, recrystallization, column chromatography, thin layer chromatography, etc.

The form of the free acid produced by the method produced by the method de-



scribed above, that is, the compounds of formula (I) when R<sub>2</sub> is a carboxyl group, can be changed, if desired to a salt or lower alkyl ester. The conversion of the free acid form of the compounds of formula (I) to the salt or ester forms can be done by publicly known methods, e.g., treating them with an organic or inorganic base or a lower alcohol in a suitable inert solvent, or without a solvent, according to ordinary methods. The conversion of the compounds of formula (I) in which R<sub>2</sub> is a hydroxyl group to a corresponding salt can be done by, for example, treating them with organic or inorganic bases in a suitable inert solvent, or without a solvent, according to ordinary methods.

Furthermore, the compounds of formula (I) in which R<sub>2</sub> is a carboxyl or lower alkoxy carbonyl group can be converted to the compounds of formula (I) in which the integer n is one greater than in the starting substance and the R<sub>2</sub> is a hydroxyl group by reducing them with a complex metal hydroxide, such as lithium aluminum hydride, for example, in a suitable inert organic solvent, according to ordinary methods.

On the other hand, if desired, compounds of formula (I) in the forms of salts or esters can be converted to the corresponding compounds of formula (I) when R<sub>2</sub> is a hydroxyl or carboxyl group by, for example, hydrolysis or saponification by publicly known methods.

The compounds of formula (I) which are provided by this invention, which was explained above, have the activity of inhibiting the production of lipoxxygenase metabolic products by selectively inhibiting lipoxxygenases of polyunsaturated fatty acids which are present in body membranes, such as linolic acid, linolenic acid, di-homo- $\gamma$ -linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, etc., as mentioned above. Therefore, the compounds of formula (I) of this invention are effective in inhibiting various physiological activities which are undesirable for the body and which are caused by the contributions of lipoxxygenase metabolic products.

For example, compounds of formula (I) of this invention inhibit the production of 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HPETE), a 5-lipoxxygenase metabolic product of arachidonic acid, and this is confirmed by the fact that the productions of 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) and 5,12-dihydroxyeicosatetraenoic acid (5,12-diHETE) are inhibited. Since this 5-HPETE is an important intermediate of SRS-A, which is a substance which induces immediate allergies, the compounds of formula (I) of this invention are effective in inhibiting immediate allergic reactions.

Moreover, the compounds of formula (I) of this invention also inhibit the production of various peroxy fatty acids, which are lipoxxygenase metabolic products of polyunsaturated fatty acids. For example, besides 5-HPETE, it also inhibits the production of 12-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (12-HPETE), a 12-lipoxxygenase metabolic product of arachidonic acid. Peroxy fatty acids have bad effects on the body in general, such as inhibiting the production of prostacyclins, which play an important role in the defense of body tissues; Therefore, the compounds of formula (I) of this invention are useful in preventing and treating thromboses, arteriosclerosis, etc., by defending body tissues from these peroxides.

Therefore, the compounds of formula (I) provided by this invention show many pharmacological activities, such as anti-asthmatic and anti-allergic activities, improvement of arteriosclerosis, improvement of atheromatous arteriosclerosis, im-

provement of the tendency towards platelet coagulation, improvement of renal, cerebral, and cardiac blood vessel systems, and immunoregulation. They can be used, for example, as anti-asthmatic agents, anti-allergy agents (for preventing and treating allergic dermatitis, allergic rhinitis, food allergies, etc.), anti-thrombotic agents, agents for improving cerebral circulation, agents for improving coronary blood vessels, agents for treating ischemic myocardial infarctions, and immunoregulating agents.

The fact that the compounds of formula (I) of this invention have the activity of selectively inhibiting lipoxygenases of polyunsaturated fatty acids will be proven by the experiment described below.

## Experiment

The activity of the compounds of this invention in inhibiting the activities of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase were measured by the method of Siegal et al. [*Prostaglandins*, Vol. 21, p. 123 (1981)].

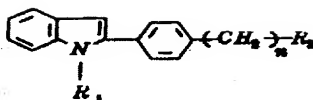
That is, the white blood cells in the exudates obtained from the pleural cavities of rats with carrageenan-induced pleuritis (90% or more polymorphonuclear; containing large quantities of 5-lipoxygenase) were suspended in a 50 mM Tris-hydrochloric acid buffer solution (pH 7.4) containing 100 mM sodium chloride and 1 mM calcium chloride. The study drugs, <sup>14</sup>C arachidonic acid, and calcium ionophore (A<sub>23187</sub>) were added to a specific quantity of this white blood cell suspension and incubation was performed for 2 minutes. The <sup>14</sup>C arachidonic acid metabolite produced was fractionated by thin layer chromatography (silica gel, plastic plate, developer solvent: hexane : diethyl ether : acetic acid = 40 : 60 : 2). After the thin layer plates were exposed to X-ray film, the arachidonic acid metabolite fractions were identified by comparing them with standard ones; the corresponding fractions and the other radioactive fractions were gathered. The radioactivities of the fractions were measured by means of a liquid scintillation counter and the percentages of the radioactivities of the fractions with respect to the total radioactivity (production rates) were obtained. The inhibition rates of the study drugs were obtained with respect to the synthesis abilities of the fractions, using these production rates as indices.

For the lipoxygenase activities, the productions of 5S-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid (5-HETE) and 5S,12R-dihydroxy-6,8,10,14-eicosatetraenoic acid (5,12-diHETE) were used as the indices; for the cyclooxygenase activity, the production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid (HHT) was used as the index.

Moreover, all of the study drugs were used by dissolving them in 10% dimethylsulfoxide solutions. Furthermore, the final concentration of the dimethylsulfoxide in the assay was 2.5%.

The results are shown in the following table.

Table



Compound			Concentration (μM)	Inhibitory activity (%)		
R <sub>1</sub>	n	R <sub>2</sub>		5, 12-diHETE	5-HETE	HHT
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	-COOH	50	87	93	None
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1	-COOH	50	93	96	None
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	-COOH	50	88	94	None
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3	-COOH	50	88	93	None
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	-OH	5	75	77	None
n-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	1	-COOH	50	91	96	None
BW 755 C (publicly known compound with an activity of inhibiting lipoxigenases)			50	62	53	89

The compounds of formula (I) of this invention can be administered orally or non-orally (for example, by intramuscular, intravenous, subcutaneous, rectal, transdermal, etc., administration) to human beings or other warm-blooded animals in order to treat or prevent various diseases induced by the contributions of lipoxigenase metabolites.

The compounds of this invention, when used as drugs, can be prepared in various forms suitable for oral or non-oral administration. For example, the compounds of this invention can be prepared by using additives such as non-toxic excipients, binders, lubricants, disintegrating agents, preservative, isotonic agents, stabilizers, dispersants, anti-oxidants, coloring agents, flavoring agents, buffering agents, spraying agents, surface active agents, etc.

These drugs can be prepared in various formulation types, according to their applications, such as tablets, capsules, granules, powders, fine granules, pills, troches, suppositories, unguents, injectable drugs, syrups, aerosols, etc. Examples of the aforementioned non-toxic additives which can be used are starches, gelatin, glucose, lactose, fructose, maltose, magnesium carbonate, talc, magnesium stearate, methyl cellulose, carboxymethyl cellulose or its salts, gum Arabic, polyethylene glycol, p-hydroxybenzoic acid alkyl esters, syrups, ethanol, propylene glycol, vaseline, carbowax, glycerol, sodium chloride, sodium sulfite, sodium phosphate, citric acid, dichlorodifluoromethane, 1,2-dichlorotetrafluoroethane, sorbitan trioleate, etc. These drugs can also contain various other drugs which are pharmaceutically useful.

The quantities in which the compounds of this invention are administered can be varied over a wide range, depending on the kinds of warm-blood animals (including human beings) to which they are administered, the administration routes, severities of the symptoms, physician's diagnoses, etc., but in general, the doses may be 0.1–50 mg/kg per day, preferably 0.2–20 mg/kg per day. However, the doses may also of course be lower than these lower limits or higher than these higher limits, depending on the severity of the patient's symptoms and the diagnosis of the physician. These doses can be administered once a day or divided into several parts.

This invention will be explained in more detail below by giving working and

reference examples

### Working Example 1

(a) 4.12 g 4-acetyl phenyl ethyl acetate and 3.28 g N-n-butyl phenylhydrazine were refluxed for 2 hours in the presence of a catalytic quantity of glacial acetic acid in 30 ml ethanol. After the reaction mixture was cooled, it was poured into water and benzene extraction was performed. The organic layer was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off and 4-acetyl phenyl ethyl acetate N-n-butyl phenylhydrazine was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 70 g polyphosphoric acid were stirred for 1 hour at 70°C. After the reaction was finished, cold water was added and benzene extraction was performed. The organic layer was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off. The residue was treated with silica gel column chromatography; 2.5 g oily 1-n-butyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)indole were obtained.

(c) The ester obtained was dissolved in 30 ml ethanol and 10 ml 4N-sodium hydroxide aqueous solution were added; refluxing was performed for 30 minutes. After the reaction was completed, the ethanol was distilled off, water was added, and acidification was performed with 2N hydrochloric acid, while cooling. The precipitated crystals were filtered out and washed with water, after which they were recrystallized from ether-cyclohexane, and 2 g 1-n-butyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole were obtained.

Melting point: 126.3–127.1°C

IR:  $\nu^{\text{KBr}}_{\text{cm}^{-1}}$  : 1700

NMR:  $\delta(\text{CD}_3)_2\text{SO}_{\text{ppm}}$  : 0.6–1.8 (7H, m), 3.65 (2H, s), 4.06–4.3 (2H, t, J=8Hz), 6.5 (1H, s), 7.0–7.62 (8H, m)

MAS, m/e: 307

### Working Example 2

(a) 2.34 g 4-acetyl ethyl benzoate and 2 g N-n-butyl phenylhydrazine were treated in the same manner as in process (a) of Working Example 1 and 4-acetyl ethyl benzoate N-n-butyl phenylhydrazine was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 50 g polyphosphoric acid were treated in the same manner as in process (b) of Working Example 1 and 1-n-butyl-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)indole was obtained.

(c) The ester obtained was hydrolyzed in the same manner as in process (c) of Working Example 1, and 0.69 g 1-n-butyl-2-(4-carboxyphenyl)indole was obtained.

Melting point: 88.3–189.5°C [*some digits hard to read – Translator's note*]

IR:  $\nu^{\text{KBr}}_{\text{cm}^{-1}}$  : 1680, 1610

NMR:  $\delta(\text{CD}_3)_2\text{SO}_{\text{ppm}}$  : 0.6–1.7 (7H, m), 4.2 (2H, t, J=7Hz), 6.57 (1H, s), 6.97–8.12 (8H, m)

MAS, m/e: 293

### Working Example 3

(a) 3.3 g 3-(4-acetylphenyl) ethyl propionate and 2.46 g N-n-butyl phenylhydrazine were treated in the same manner as in process (a) of Working Example 1 and 3-(4-acetylphenyl) ethyl propionate N-n-butyl phenylhydrazone was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 70 g polyphosphoric acid were treated in the same manner as in process (b) of Working Example 1 and 1-n-butyl-2-[4-(2-ethoxycarbonylethyl)phenyl]indole was obtained.

(c) The ester obtained was hydrolyzed in the same manner as in process (c) of Working Example 1, and 0.6 g 1-n-butyl-2-[4-(2-ethoxycarbonylethyl)phenyl]indole was obtained.

Melting point: 109.4–109.9°C

IR:  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1700

NMR:  $\delta(\text{CD}_3)_2\text{SO}_{\text{ppm}}$  : 0.5–2 (7H, m), 2.85 (4H, m), 4.1 (2H, t, J=8Hz), 6.45 (1H, s), 7.0–7.7 (8H, m)

MAS, m/e: 321

### Working Example 4

(a) 3.15 g 4-(4-acetylphenyl) ethyl butyrate and 2.46 g N-n-butyl phenylhydrazine were treated in the same manner as in process (a) of Working Example 1 and 4-(4-acetylphenyl) ethyl butyrate N-n-butyl phenylhydrazone was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 70 g polyphosphoric acid were treated in the same manner as in process (b) of Working Example 1 and 1-n-butyl-2-[4-(3-ethoxycarbonylpropyl)phenyl]indole was obtained.

(c) The ester obtained was hydrolyzed in the same manner as in process (c) of Working Example 1, and 0.3 g 1-n-butyl-2-[4-(3-carboxypropyl)phenyl]indole was obtained.

Melting point: 79.0–79.5°C

IR:  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1700

NMR:  $\delta(\text{CD}_3)_2\text{SO}_{\text{ppm}}$  : 0.5–2.8 (13H, m), 4.17 (2H, t, J=7Hz), 6.43 (1H, s), 6.95–7.6 (8H, m)

MAS, m/e: 335

### Working Example 5

(a) 3.09 g 4-acetylphenyl ethyl acetate and 2.88 g N-n-hexyl phenylhydrazine were treated in the same manner as in process (a) of Working Example 1 and 4-acetylphenyl ethyl acetate N-n-butyl phenylhydrazone was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 70 g polyphosphoric acid were treated in the same manner as in process (b) of Working Example 1 and 1-n-hexyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)indole was obtained.

(c) The ester obtained was hydrolyzed in the same manner as in process (c) of Working Example 1, and 1.08 g oily 1-n-hexyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole were obtained.

IR:  $\nu_{\text{neat cm}^{-1}}$  : 1710

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_3 \text{ ppm}}$  : 0.7-1.9 (11H, m), 3.69 (2H, s), 4.1 (2H, t, J=7Hz), 6.46 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m), 8.88 (1H, s)

MAS, m/e: 335

#### Working Example 6

(a) 3.09 g 4-acetylphenyl ethyl acetate and 3.3 g N-n-octyl phenylhydrazine were treated in the same manner as in process (a) of Working Example 1 and 4-acetylphenylacetic acid ethyl ester N-n-butyl phenylhydrazone was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 70 g polyphosphoric acid were treated in the same manner as in process (b) of Working Example 1 and 1-n-octyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)indole was obtained.

(c) The ester obtained was hydrolyzed in the same manner as in process (c) of Working Example 1, and 1.6 g 1-n-octyl-2-(4-carboxymethylphenyl)indole were obtained.

Melting point: 76.0-82.2°C

IR:  $\nu_{\text{neat cm}^{-1}}$  : 1700

NMR:  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO ppm}}$  : 0.8-1.9 (15H, m), 3.63 (2H, s), 4.17 (2H, t, J=7Hz), 6.46 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)

MAS, m/e: 363

#### Working Example 7

(a) 2.04 g 4-acetylphenyl and 2.46 g N-n-butyl phenylhydrazine were treated in the same manner as in process (a) of Working Example 1 and 4-acetylphenyl N-n-butylphenylhydrazone was obtained.

(b) The hydrazone obtained and 70 g polyphosphoric acid were treated in the same manner as in process (b) of Working Example 1 and 60 mg 1-n-butyl-2-(4-hydroxyphenyl)indole was obtained.

Melting point: 112.6-115.5°C

IR:  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 3240

MAS, m/e: 265

#### Working Example 8

0.5 g 1-n-butyl-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)indole was dissolved in dry ether and 60 mg lithium aluminum hydride were dropped into the solution, a little at a time, while

cooling with ice; stirring was performed for 1 hour at room temperature. After the reaction, the excess reagent was decomposed with water-saturated ether. The organic layer was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off and 0.37 g 1-n-butyl-2-(4-hydroxymethylphenyl)indole was obtained.

IR:  $\nu_{\text{neat cm}^{-1}}$  : 3340

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_3 \text{ ppm}}$  : 0.78–1.9 (5H, m), 1.79 (1H, s), 4.12 (2H, t, J=8Hz), 4.71 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.0–7.65 (8H, m)

#### Working Example 9

600 mg 1-n-butyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)indole were dissolved in 30 ml dry ether and 140 mg lithium aluminum hydride were dropped into the solution, a little at a time, while cooling with ice; stirring was performed for 1 hour at room temperature. After the reaction, the excess reagent was decomposed with ice water; 2N hydrochloric acid was added, and stirring was performed for 1 hour, after which the organic layer was washed with water and dried. The solvent was distilled off and the residue obtained was recrystallized from cyclohexane; 500 mg 1-n-butyl-2-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]indole were obtained.

Melting point: 69.6–70.9°C

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_3 \text{ ppm}}$  : 0.6–1.9 (7H, m), 2.9 (2H, t, J=6Hz), 3.9 (2H, t, J=6Hz), 4.12 (2H, t, J=6H), 6.47 (1H, s), 7.0–7.7 (8H, m)

MAS, m/e: 293

#### Working Example 10

(a) 7.27 g 4-acetyl ethyl benzoate and 4.5 g phenylhydrazine were dissolved in 50 ml ethanol and refluxed for 1 hour in the presence of a catalytic quantity of glacial acetic acid. After the reaction mixture was cooled, it was poured into water and benzene extraction was performed. The organic layer was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off and 4-acetyl ethyl benzoate phenylhydrazine was obtained.

(b) The hydrazine obtained and 120 g polyphosphoric acid were stirred for 3 hours at 90°C. After the reaction was finished, cold water was added and the precipitated crystals were filtered out and washed with water. The crude crystals were dissolved in tetrahydrofuran-ether, washed with water, and dried, after which the solvent was distilled off. 7.4 g 2-(4-ethoxycarbonylphenyl)indole were obtained.

Melting point: 214.8–217.1°C

IR:  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 3340, 1685, 1600

NMR:  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO ppm}}$  : 1.35 (3H, t, J=7Hz), 3.7 (1H, broad), 4.33 (2H, q, J=Hz), 6.95–7.65 (4H, m), 8.0 (4H, s)

MAS, m/e: 265

(c) 4 g 2-(4-ethoxycarbonylphenyl)indole were dissolved in 100 ml dimethylfor-

mamide and 0.67 g 60% sodium hydroxide were added, a little at a time, while cooling with water; stirring was performed for 1 hour at room temperature. Next, 2.25 g 3-methyl-2-butenyl bromide were dropped into the solution and stirring was performed for 2 hours at room temperature. After the reaction, ice water was added to the reaction mixture and extraction was performed with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off. The residue obtained was purified by silica gel column chromatography, and 0.5 g 1-(3-methyl-2-butenyl)-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)indole was obtained.

Melting point: 77.4-79.2°C

IR:  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1710

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_3 \text{ ppm}}$  : 1.4 (3H, t, J=7Hz), 1.65 (6H, s), 4.33 (2H, q, J=Hz), 4.68 (2H, d, J=6Hz), 5.27 (1H, t, J=6Hz), 6.58 (1H, s), 7.0-8.16 (8H, m)

MAS, m/e: 333

(d) 0.3 g 1-(3-methyl-2-butenyl)-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)indole was hydrolyzed in the same manner as in process (c) of Working Example 1, and 0.15 g 1-(3-methyl-2-butenyl)-2-(4-carboxyphenyl)indole was obtained.

Melting point: 227.2-230.1°C

IR:  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1680, 1600

NMR:  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO ppm}}$  : 1.6 (6H, s), 4.75 (2H, d, J=6Hz), 5.15 (1H, t, J=6Hz), 6.6 (1H, s), 7.0-8.10 (8H, m)

MAS, m/e: 305

#### Reference Example 1

(a) 30 g Raney nickel were washed with distilled water and then n-hexanol, after which 50 ml aniline and 100 ml n-hexanol were added and stirring was performed for 16 hours while heating. After the reaction was completed, the product was cooled, the catalyst was filtered out, and the filtrate was concentrated. The residue obtained was dissolved in ether and washed with water and dried. After this, the solvent was distilled off and the result was evaporated under a vacuum; 65.3 g N-n-hexylaniline were obtained.

Boiling point: 143°C/14 mmHg

IR:  $\nu_{\text{NaCl cm}^{-1}}$  : 3405, 2940, 2860, 1605, 1505, 1325, 750, 695

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_3 \text{ ppm}}$  : 0.9 (3H, t), 1.35 (8H, m), 3.06 (2H, t), 3.22 (1H, s), 6.45-7.3 (5H, m)

(b) 8.85 g N-n-hexylaniline were dissolved in 20 ml acetic acid and 3.45 g of an aqueous solution of sodium sulfite was dropped into the solution while ice cooling was performed; stirring was performed at room temperature for 30 minutes. After the reaction, the reaction mixture was poured into water and benzene extraction was performed. The result was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off. The residue obtained was dissolved in 100 ml acetic acid and 15 ml water were added; 9 g zinc powder were added, a little at a time, while stirring. After the reaction was performed for 1 hour, the unreacted zinc powder was filtered out; water



was added to the filtrate and ethyl acetate extraction was performed. The organic layer was washed with water and dried, after which the solvent was distilled off, and 7.7 g N-n-hexyl phenylhydrazine were obtained.

IR:  $\nu_{\text{neat cm}^{-1}}$  : 3400, 2950, 2880, 1605

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_2\text{ppm}}$  : 0.7-1.9 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=8Hz), 3.45 (2H, s), 6.5-7.4 (5H, m)

#### Reference Example 2

(a) 50 ml aniline and 100 ml n-octanol were treated in the same manner as in process (a) of Reference Example 1 and 40 g N-n-octylaniline were obtained

Boiling point: 105-110°C/0.3 mmHg

IR:  $\nu_{\text{NaCl cm}^{-1}}$  : 3400, 2940, 2860, 1605, 1505, 750, 690

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_2\text{ppm}}$  : 0.88 (3H, t), 1.30 (12H, m), 3.08 (2H, t), 3.52 (1H, s), 6.45-7.3 (5H, m)

(b) 10.25 g N-n-octylaniline, 23 ml acetic acid, and 3.45 g sodium sulfite were treated in the same manner as in process (b) of Reference Example 1. The residue obtained and 10 g zinc powder were treated in the same manner as in process (b) of Reference Example 1, and 10.1 g N-n-octylphenyl hydrazine were obtained.

NMR:  $\delta_{\text{CDCl}_2\text{ppm}}$  : 0.7-2.0 (15H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.4 (2H, s), 6.45-7.4 (5H, m)

An example of the production of a drug containing a compound of this invention is shown below.

#### Production Example A: Capsules

##### Formulation 1-a 50 mg capsules

	mg/capsule
Active ingredient	50
Starch	30
Lactose	27.8
Magnesium stearate	2.2
	110 mg

##### Formulation 1-b 100 mg capsules

	mg/capsule
Active ingredient	100
Starch	60
Lactose	55.6
Magnesium stearate	4.4

220 mg

The active ingredient was pulverized thoroughly and the starch, lactic acid, and magnesium stearate were mixed with it. After thorough mixing, the capsules were filled with the mixture.

Production Example B: Aerosol

Formulation 2

	%
Active ingredient	1.5
Sorbitan trioleate	1.0
Dichlorodifluoromethane	58.5
1,2-Dichlorotetrafluoroethane	39.0
	100%

The dichlorodifluoromethane was cooled to -55°C and the sorbitan trioleate was dispersed in it by means of a high-speed shear mixer. Next, the active ingredient was dispersed in the result, and the 1,2-dichlorotetrafluoroethane was added; an aerosol container was filled with this dispersion.

Applicant: Teikoku Hormone Manufacturing Co., Ltd.

Agent: Hirayoshi Odajima, Patent Attorney

" Hiromasa Ezumi, Patent Attorney

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—162573

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 209/12  
A 61 K 31/40  
C 07 D 209/18

識別記号  
A B F

庁内整理番号  
6807—4C  
6408—4C  
6807—4C

④ 公開 昭和58年(1983)9月27日  
発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 15 頁)

## ⑤ 1—置換—2—フェニルインドール誘導体

② 特 願 昭57—42909  
② 出 願 昭57(1982)3月19日  
⑦ 発 明 者 鈴木安司  
横浜市旭区さちが丘157  
⑦ 発 明 者 塚本國雄  
東京都板橋区小茂根4—19—2  
⑦ 発 明 者 南信義  
横浜市旭区本宿町60—12  
⑦ 発 明 者 長谷川幸雄  
大和市中央林間3—22—19  
⑦ 発 明 者 佐藤通隆  
川崎市多摩区登戸168コーポイ

ずみ202  
⑦ 発 明 者 山本則夫  
川崎市多摩区中野島201  
⑦ 発 明 者 宮坂克彦  
厚木市毛利台2—23—9  
⑦ 発 明 者 見上崇  
横浜市緑区すみよし台17—5  
⑦ 発 明 者 宮澤克彦  
町田市小川4—2—4  
⑦ 発 明 者 船越聡  
海老名市下今泉587—6 (216)  
⑦ 出 願 人 帝国臓器製薬株式会社  
東京都港区赤坂2丁目5番1号  
⑦ 代 理 人 弁理士 小田島平吉 外1名

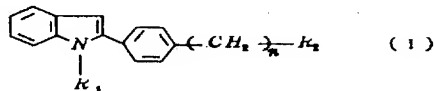
## 明 細 書

## 1 発明の名称

1—置換—2—フェニルインドール誘導体

## 2 特許請求の範囲

## 1. 式



式中、 $R_1$  は炭素原子数3～12個のアルキル基又はアルケニル基を表わし、 $R_2$  はヒドロキシ基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $n$  は0～3の整数である。

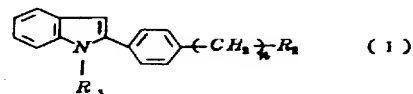
で示される1—置換—2—フェニルインドール誘導体及びその塩である化合物。

2  $R_1$  が炭素原子数4～6個のアルキル基を表わす特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3  $R_2$  がカルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表わし且つ $n$ が1である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4  $R_2$  がヒドロキシ基を表わし且つ $n$ が0である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

## 5. 式



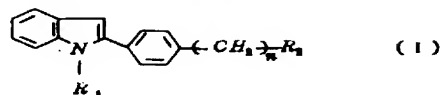
式中、 $R_1$  は炭素原子数3～12個のアルキル基又はアルケニル基を表わし、 $R_2$  はヒドロキシ基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $n$  は0～3の整数である。

で示される1—置換—2—フェニルインドール誘導体及びその製薬学的に許容しうる塩を有効成分とする多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ阻害

剤。

### 3 発明の詳細な説明

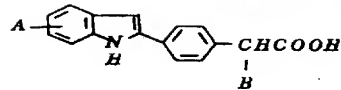
本発明は新規な1-置換-2-フェニルインドール誘導体に関し、さらに詳しくは式



式中、 $R_1$  は炭素原子数3～12個のアルキル基又はアルケニル基を表わし、 $R_2$  はヒドロキシ基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $n$  は0～3の整数である。

で示される1-置換-2-フェニルインドール誘導体及びその塩に関する。

2-フェニルインドール誘導体として、従来下記式



式中、 $A$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表わし、 $B$  は水素原子又は低級アルキル基を表わす。

で示される1-位が未置換の2-フェニルインドール誘導体が抗炎症剤として有用な化合物として提案されている(特開昭48-29767号公報参照)。

今回、本発明者らは1-位が炭素原子数3～12個のアルキル基又はアルケニル基で置換された前記式(1)の2-フェニルインドール誘導体が従来の文献に未載の新規な化合物であり、特異的な多価不飽和脂肪酸のリボキシゲナーゼ阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成す

るに至つたものである。

多価不飽和脂肪酸、殊にアラキドン酸は生体膜に存在するリン脂質の構成成分であり、諸種刺激(例えば、起炎刺激、抗原-抗体反応(免疫刺激)等)により、生体膜から細胞内に遊離される。遊離されたアラキドン酸は、通常シクロオキシゲナーゼ及びリボキシゲナーゼにより代謝されるが、このリボキシゲナーゼによつて代謝生成される *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRSA) は、アレルギー反応に関与するアレルギー症状の原因物質の1つであると考えられている。また、多価不飽和脂肪酸のリボキシゲナーゼ代謝産物である過酸化脂肪酸は、生体組織の防禦に重要な役割を果たすプロスタサイクリンの生成を阻害するなど、生体に悪影響を及ぼす。

従来、リボキシゲナーゼの阻害剤としては3-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)

-2-ピラゾリン[BW755C]及び5, 8, 11, 14-エイコサテトライン酸が知られているが、共に特異性に欠け、リボキシゲナーゼのみならずシクロオキシゲナーゼをも阻害するものであつた。

しかるに、本発明により提供される前記式(1)の化合物は、多価不飽和脂肪酸のリボキシゲナーゼを特異的に阻害するという従来にないユニークな作用を有し、喘息、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食品アレルギー等のアレルギー反応を効果的に抑制し、及び/又は過酸化脂肪酸の遊生を抑制して生体組織をこれら過酸化物から防禦するのに極めて有用である。

前記式(1)において、 $R_1$  によつて表わされる「炭素原子数3～12個のアルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれであつてもよく、例えば  $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -

ヘキシル、 $\pi$ -ヘプテル、 $\pi$ -オクテル、 $\pi$ -ノニル、 $\pi$ -デシル、 $\pi$ -ドデシル、イソブチル 3-メチルブチル、4-メチルペンチル、2-エチルヘキシル基等が包含され、中でも炭素原子数4~6個のアシル基、殊に $\pi$ -ブチル基が好適である。一方、「炭素原子数3-12個のアルケニル基」も直鎖状又は分岐鎖状のいずれであつてもよく、例えば、アリル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、3-メチル-2-ブテニル基等が包含される。

本明細書において「低級」なる語はこの語が付された基又は化合物の炭素原子が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

しかし、 $\pi$ -低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。

ルメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ペンチル-2-(4-カルボキシフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ペンチル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ペンチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ペンチル-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]インドール、

本発明により提供される前記式(1)の化合物の代表例を示せば次のとおりである。

1- $\pi$ -プロピル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -プロピル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-カルボキシフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-[4-(3-カルボキシプロピル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-エトキシカルボニル

1- $\pi$ -ヘキシル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ヘキシル-2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ヘキシル-2-(4-プロポキシカルボニルメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ヘキシル-2-[4-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ヘキシル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ヘキシル-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -ヘキシル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]インドール、

1- $\pi$ -ヘプテル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール、

1- $\pi$ -オクテル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール、

ニル)インドール。

1- $\alpha$ -オクチル-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)インドール。

1- $\alpha$ -ノニル-2-(4-カルボキシフェニル)インドール。

1- $\alpha$ -デシル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール。

1- $\alpha$ -デシル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール。

1- $\alpha$ -ドデシル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール。

1-イソブチル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール。

1-イソブチル-2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]インドール。

1-イソブチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール。

の化合物及び $R_1$ がヒドロキシ基を表わし且つ $n$ が0である場合の式(1)の化合物はまた塩の形態で存在することができる。なお、この「塩」なる表現は、式(1)の化合物のカルボキシル基又はヒドロキシ基が $-COO^\ominus$ 又は $-O^\ominus$ となつて下記のような金属又は有機塩基等と結合している状態を意味する。

しかして式(1)の化合物の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又はアルミニウム塩等の金属塩、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンピロリジン、ピコリン、プルシン、モルフィン等の有機塩基との塩が挙げられ、中でも製薬学的に許容し得る塩が好ましい。

前記式(1)の化合物は、本発明に従えば、

(a) 式

1-(3-メチルブチル)-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール。

1-(2-エチルヘキシル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール。

1-ブチル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール。

1-(3-ブテニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール。

1-(3-メチル-2-ブテニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール等。

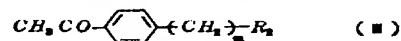
これら式(1)の化合物の中、 $R_1$ が炭素原子数4~6個のアルキル基を表わす場合のもの； $R_2$ がカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を表わし且つ $n$ が1であるもの；並びに $R_2$ がヒドロキシ基を表わし且つ $n$ が0であるものを好適な群の化合物として挙げるができる。

$R_2$ がカルボキシル基を表わす場合の式(1)



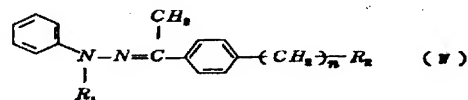
式中、 $R_1$ は前記の意味を有する。

で示される化合物又はその塩を表す式



式中、 $R_2$ 及び $n$ は前記の意味を有する。

で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる式

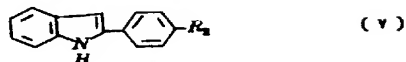


式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $n$ は前記の意味を有する。

で示される化合物又はその塩を環化するか、或いは、

(b) 前記式(1)において $n$ が0を表わす場合の

式(Ⅰ)の化合物を得るため、式



式中、 $R_2$ は前記の意味を有する、  
で示される化合物又はその塩をアルキル(又はアルケニル)化する。ことにより製造することができる。

上記反応(Ⅱ)において、式(Ⅰ)の化合物又はその塩と式(Ⅲ)の化合物又はその塩との反応は、通常適当な溶媒中で、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールの如きアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンの如きエーテル類等の中で、或いはこれらの溶媒の二種以上の混合溶媒等の中で行なうことができる。反応温度は臨界的ではなく使用する出発原料の種類や溶媒の種類等に応じて広範に変えることができるが、一般に

上記反応において出発原料として使用する式(Ⅰ)の化合物は少なくとも部分的には既知であり〔例えば、*J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4052-4054 (1955)及び*J. Med. Chem.*, **19**, 787-792 (1976)参照〕。また、新規なものであつても既知の化合物に準じて製造することができる。

上記の反応により前記式(Ⅴ)の化合物又はその塩が生成し、このものはそのまま或いは常法に従い一旦反応混合物から分離した後、塩化反応に付すことができる。なお、上記の反応において、 $R_2$ がカルボキシ基を有する場合の式(Ⅲ)の化合物を出発原料として用い且つ溶媒としてアルコール性溶媒を使用した場合、反応条件によつては、 $R_2$ がエステル化された対応する式(Ⅴ)の化合物が生成することがあるが、これはそのまま次の反応に付すことができる。

は室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは50℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で反応を行なうことが望ましい。かかる温度条件下に反応は数分乃至5時間程度で終了する。

また、上記の反応は適宜酸触媒の存在下に行なうことができる。使用しうる酸触媒としては、例えば氷酢酸の如き有機酸、塩酸、硫酸の如き無機酸等が挙げられ、これら触媒は一般に式(Ⅰ)の化合物1モル当り1/1000~1/100モル程度の量で使用する事ができる。尚、上記式(Ⅰ)の化合物を塩酸塩又は硫酸塩の形態で用いる場合、上記酸触媒は特に必要はない。

式(Ⅰ)の化合物又はその塩に対する式(Ⅲ)の化合物又はその塩の使用量も特に制限されるものではないが、式(Ⅰ)の化合物又はその塩1モル当り式(Ⅲ)の化合物又はその塩は通常1~1.1モルの割合で使用するのが有利である。

式(Ⅴ)の化合物又はその塩の塩化は、溶媒の不在下に又は適当な溶媒中で、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエタンの如きハロゲン化炭化水素類等の中で式(Ⅴ)の化合物又はその塩をポリリン酸(五酸化リンとリン酸の任意の割合の混合物を含む)又はその有機エステル(例えば、ポリリン酸エチルエステルのようなポリリン酸の低級アルキルエステル、ポリリン酸のトリメチルシリルエステルのようなポリリン酸のトリアルキルシリルエステル)で処理するか、或いは式(Ⅴ)の化合物又はその塩を酸性アルコール溶媒で処理することにより行なうことができる。前者のポリリン酸又はその有機エステルでの処理は一試に40~150℃、好ましくは60~120℃の温度で行なうことができ、後者の酸性アルコール溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、

エチレングリコールの如きアルコール類中に無水塩化水素を飽和させたもの等)による処理は一般に室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至40℃の温度で行なうことができる。

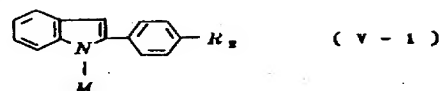
上記ポリリン酸又はその有機エステルの使用量は臨界的ではないが、通常、式(Ⅳ)の化合物又はその塩に対して少なくともほぼ等重量、好ましくは5〜50倍重量の過剰量で使用するのが有利である。また、上記酸性アルコール系媒は該アルコール系媒中の酸の当量として、式(Ⅳ)の化合物又はその塩1モル当り少なくともほぼ1当量、好ましくは大過剰量の割合で使用することができる。なお、酸性アルコールによる処理の場合、式(Ⅳ)の化合物中の $R_2$ によつて表わされるカルボキシル基はエステル化されることがある。

前記反応(b)によれば、前記式(Ⅳ)の化合物又はその塩がアルキル(又はアルケニル)化される。

塩基としては例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムアミド等が挙げられ、これらは一般に式(Ⅳ)の化合物1モル当り少なくとも1当量、好ましくは1〜1.5当量の量で使用するすることができる。

式(Ⅳ)の化合物又は式(Ⅳ-1)の化合物と式(Ⅳ)の化合物との反応は、通常適当な溶媒中で、例えばベンゼン、トルエン、キシレンの如き芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、エチルエーテルの如きエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の中で行なうことができる。反応温度は臨界的ではなく、使用する出発原料の種類や溶媒の種類等に応じて広範囲に変えることができるが、一般には室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは50℃乃至反応混合物の還流温度で反応を行なうことが望ましい。かかる温度条件下に反応は1〜10時間で終了する。

アルキル(又はアルケニル)化は、式(Ⅳ)の化合物を式



式中、 $M$ はアルカリ金属例えばナトリウム、カリウム等を表わし、 $R_2$ は前記の意味を有する。

の化合物の形態で用い、式



式中、 $X$ はハロゲン原子例えば塩素原子、臭素原子、溴素原子等、又は酸残基例えばトシロキシ基、メシロキシ基等を表わし、 $R_1$ は前記の意味を有する。

の化合物と反応させるか、或いは式(Ⅳ)の化合物を塩基の存在下に上記式(Ⅳ)の化合物と反応させることにより行なうことができる。

式(Ⅳ)の化合物〔式(Ⅳ-1)の化合物〕に対する式(Ⅳ)の化合物の使用量は特に制限されるものではないが、式(Ⅳ)の化合物1モル当り式(Ⅳ)の化合物は通常1〜1.5モルの割合で使用するのが有利である。

なお、上記反応において、出発原料として $R_2$ がヒドロキシル基又はカルボキシル基を表わす場合の式(Ⅳ)の化合物を用いる場合、該ヒドロキシル基又はカルボキシル基は予め保護しておくことが望ましい。かかる保護基としては、 $R_2$ がヒドロキシル基の場合例えばベンジル基の如き水素添加分解により容易に離脱しうる保護基が挙げられ、一方、 $R_2$ がカルボキシル基の場合は上記の如き水素添加分解により容易に離脱しうる保護基の他に、加水分解により容易に離脱しうる保護基例えばアルキルエステル等が挙げられる。これら保護基は、反応後常法に従い反応生成物から離脱



させることにより目的とする化合物を得ることができる。また、式(Ⅴ)の化合物において $R_2$ がカルボキシル基の状態を上記反応を行なつた場合、式(Ⅵ)のアルキル(又はアルケニル)化剤に対応するアルキル(又はアルケニル)エステルが得られることがあるが、これらエステルは常法に従い加水分解することにより、 $R_2$ がカルボキシル基を喪失する目的化合物に変えることができる。

上記反応において、出発原料として使用する式(Ⅴ)の化合物は、例えば、フェニルヒドラジン又はその塩を式

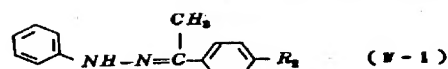


式中、 $R_2$ は前記の意味を有する、で示される化合物又はその塩と、前記式(Ⅰ)の化合物と式(Ⅲ)の化合物との反応について前記したと同様にして反応させ、得られる式

不在下又は適当な不活性溶媒中で、常法に従い、有機もしくは無機の塩基、又は低級アルコールにより処理することにより行なうことができる。また、 $R_2$ がヒドロキシル基を表わす場合の式(Ⅰ)の化合物の対応する塩への転換は、例えば溶媒の不在下又は適当な不活性溶媒中で、常法に従い、有機もしくは無機の塩基により処理することにより行なうことができる。

更に、 $R_2$ がカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を表わす場合の式(Ⅰ)の化合物は、例えば適当な不活性有機溶媒中で、常法に従い、リチウムアルミニウムヒドリドの如き錯金属水素化物で還元することにより、整数 $n$ が出発物質に比べて1増え且つ $R_2$ がヒドロキシル基を表わす場合の式(Ⅰ)の化合物に変えることができる。

他方、塩又はエステルの形態の式(Ⅰ)の化合



式中、 $R_2$ は前記の意味を有する、

で示される化合物又はその塩を、式(Ⅴ)の環化について前記したと同様にして、環化させることにより容易に製造することができる。

かくして得られる式(Ⅰ)の化合物又はその塩はそれ自体公知の方法に従い、例えば抽出、逡過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により反応混合物から分離し及び/又は精製することができる。

以上に述べた方法で製造される遊離酸の形態、すなわち $R_2$ がカルボキシル基を喪失する場合の式(Ⅰ)の化合物は、必要に応じて、その塩又は低級アルキルエステルに変えることができる。遊離酸型の式(Ⅰ)の化合物の塩又はエステルへの転換は、それ自体公知の方法により、例えば溶媒の

物は、必要に応じて、それ自体公知の方法により、例えば加水分解又はケン化により、対応する $R_2$ がヒドロキシル基又はカルボキシル基を表わす場合の式(Ⅰ)の化合物に変えることができる。

以上に説明した本発明により提供される前記式(Ⅰ)の化合物は、前述したとおり、リノール酸、リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸等の生体膜中に存在する多価不飽和脂肪酸のリボキシゲナーゼを選択的に阻害することにより、リボキシゲナーゼ系代謝産物の生成を阻害する作用を有している。従つて、本発明の式(Ⅰ)の化合物は、リボキシゲナーゼ系代謝産物の関与により引き起こされる、生体にとつて望ましくない種々の生理作用を抑制するのに有用である。

例えば、本発明の式(Ⅰ)の化合物は、アラキドン酸の5-リボキシゲナーゼ代謝産物である

-ヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸(5-HPETE)の生成を阻害し、このことは5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(5-HETE)及び5, 12-ジヒドロキシエイコサテトラエン酸(5, 12-diHETE)の生成が阻害される事実により確認される。この5-HPETEは即時型アレルギーの惹起物質であるSRS-Aの重要な中間体であるので、本発明の式(1)の化合物は、即時型アレルギー反応の抑制に有用である。

また、本発明の式(1)の化合物は、多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ代謝産物である種々の過酸化脂肪酸、例えば、5-HPETEのほかアラキドン酸の12-リポキシゲナーゼ代謝産物である12-ヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸(12-HPETE)等の生成をも阻害する。過酸化脂肪酸は、生体組織の防禦に重要な役

ことは、以下の実験により立証される。

#### 実施例

5-リポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼ活性に対する本発明化合物の抑制作用を、Siegelらの方法[*Prostaglandins*, 21巻, 123頁(1981年)]に従って測定した。

すなわち、カラゲニン胸膜炎を誘発したラットの胸腔から採取した浸出液中の白血球(90%以上は多形核白血球であり、5-リポキシゲナーゼを多量に含んでいる)を、100mM塩化ナトリウム及び1mM塩化カルシウムを含有する50mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に懸濁した。この白血球懸濁液の一定量に、被検薬、 $^{14}\text{C}$ アラキドン酸及びカルシウムイオノフォア( $A_{23187}$ )を加え2分間インキュベーションし、その際生成する $^{14}\text{C}$ アラキドン酸代謝物を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、プラスチック板、展開溶媒1へ

制を果すプロスタサイクリンの生成を阻害するなど、一般に生体に悪影響を及ぼす。それ故、本発明の式(1)の化合物は、生体組織をこれら過酸化化物から防禦することにより、例えば血栓、動脈硬化等の予防、治療に有用である。

従つて、本発明により提供される式(1)の化合物は、抗喘息、抗アレルギー、動脈硬化改善、アテローム性動脈硬化症改善、血小板凝集傾向改善、腎・脳及び心臓血管系改善、免疫調整等の多様な薬理作用を示し、例えば、抗喘息剤、抗アレルギー剤(アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食品アレルギー等の予防、治療)、抗血栓剤、脳循環改善剤、心臓冠状血管改善剤、虚血性心筋梗塞治療剤、免疫調整剤等として使用することができる。

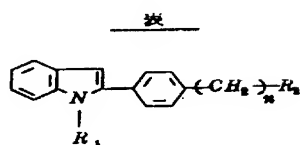
本発明の前記式(1)の化合物が選択的な多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ阻害作用を有す

キサン：ジオテルエーテル：酢酸=40:60:2)により分画した。薄層板をX線フィルムに露光させた後、標準品との比較により、各アラキドン酸代謝物画分を同定し、各対応画分及びその他の放射能活性画分を採取した。そして、液体シンチレーション・カウンタにより各画分の放射能活性を測定し、全放射能に対する各画分の放射能の百分率を求めた(生成率)。この生成率を指標として各画分の合成能に対する被検薬の阻害率を求めた。

リポキシゲナーゼ活性は、5S-ヒドロキシ-6, 8, 11, 14-エイコサテトラエン酸(5-HETE)及び5S, 12R-ジヒドロキシ-6, 8, 10, 14-エイコサテトラエン酸(5, 12-diHETE)の生成を指標とし、シクロオキシゲナーゼ活性は、12-ヒドロキシヘプタアカトリエン酸(HHT)の生成を指標とした。

また、被検薬はすべて10%ジメチルスルホキシド溶液に溶解して用いた。なお、アッセイ系でのジメチルスルホキシドの最終濃度は2.5%となる。

結果を下記表に示す。



化 合 物			濃 度 ( $\mu$ M)	生成阻害作用(%)		
$R_1$	n	$R_2$		5,12-dtHETE	5-HETE	HHT
$n-C_6H_5$	0	-COOH	50	87	93	なし
$n-C_6H_5$	1	-COOH	50	93	96	なし
$n-C_6H_5$	2	-COOH	50	88	94	なし
$n-C_6H_5$	3	-COOH	50	88	93	なし
$n-C_6H_5$	0	-OH	5	75	77	なし
$n-C_6H_{10}$	1	-COOH	50	91	96	なし
BW755C 〔リポキシゲナーゼ阻害作用を 有する公知の化合物〕			50	62	53	89

かくして、本発明の式(1)の化合物は、リボキシゲナーゼ系代謝産物の関与により引き起こされる種々の疾病の治療または予防のために、人間その他の温血動物に対し、経口又は非経口投与(例えば筋注、静注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など)することができる。

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、経口又は非経口投与に適した種々の形態に製剤することができる。例えば、本発明の化合物は、この種薬剤に通常使用される無毒性の賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、防腐剤、等張化剤、安定化剤、分散剤、酸化防止剤、着色剤、香味剤、緩衝剤、噴射剤、界面活性剤等の添加物を使用して製剤することができる。

かかる薬剤は、その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠、坐剤、軟膏、注射剤、シロップ剤、エアゾー

軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般に1日当り、0.1~50mg/kg、好適には0.2~20mg/kgとすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者の診断に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

以下実施例及び参考例により本発明をさらに説明する。

#### 実施例 1

(a) 4-アセチルフエニル酢酸エチルエステル4.12g及びN- $\alpha$ -ブチルフエニルヒドラゾン3.28gを、エタノール30ml中触媒量の氷酢酸の存在下に2時間還流する。反応混合物を冷却後水にあげ、ベンゼンで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去して、4-アセチルフエニル酢

酸等のいずれかの製剤形態に調製することができる。しかし、使用し得る無毒性の上記添加物としては、例えばでん粉、セラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、 $\alpha$ -ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、重硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム、クエン酸、ジクロロジフルオロメタン、1,2-ジクロロテトラフルオロエタン、ソルビタントリオレート等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の

酸エチルエステル N- $\alpha$ -ブチルフエニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸70gを70℃で1時間攪拌する。反応後冷水を加えベンゼンで抽出し、有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理して、油状の1- $\alpha$ -ブチル-2-(4-エトキシカルボニルメチルフエニル)インドール25gを得た。

(c) 得られたエステルをエタノール30mlに溶解し、4N-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え30分間還流する。反応後エタノールを留去し、水を加え、冷却下2N-塩酸で酸性にする。析出する結晶を濾取し、水洗後エーテル-シクロヘキサンより再結晶して、1- $\alpha$ -ブチル-2-(4-カルボキシメチルフエニル)インドール2gを得た。

融点  $126.3 - 127.1^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{IR}, \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1700$

$\text{NMR}, \delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3\text{SO}}: 0.5 - 1.8 (7\text{H}, \text{m}),$   
 $3.65 (2\text{H}, \text{s}), 4.06 - 4.3 (2\text{H},$   
 $t, J = 8\text{Hz}), 6.5 (1\text{H}, \text{s}), 7.0$   
 $- 7.62 (8\text{H}, \text{m})$

$\text{MAS}, m/\text{s}: 1307$

#### 実施例 2

(a) 4-アセチル安息香酸エチルエステル 2.34 g 及び *N*- $\alpha$ -ブチルフェニルヒドラゾン 2 g を実施例 1 の(a)工程と同様に処理して、4-アセチル安息香酸エチルエステル *N*- $\alpha$ -ブチルフェニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸 5.0 g を実施例 1 の(b)工程と同様に処理して、1- $\alpha$ -ブチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)インドールを得た。

を実施例 1 の(b)工程と同様に処理して、1- $\alpha$ -ブチル-2-[4-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]インドールを得た。

(c) 得られたエステルを実施例 1 の(c)工程と同様に加水分解して、1- $\alpha$ -ブチル-2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]インドール 0.6 g を得た。

融点  $109.4 - 109.9^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{IR}, \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1700$

$\text{NMR}, \delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}: 0.5 - 2 (7\text{H}, \text{m}),$   
 $2.85 (4\text{H}, \text{m}), 4.1 (2\text{H}, t, J =$   
 $8\text{Hz}), 6.45 (1\text{H}, \text{s}), 7.0 - 7.7$   
 $(8\text{H}, \text{m})$

$\text{MAS}, m/\text{s}: 1321$

#### 実施例 4

(a) 4-(4-アセチルフェニル)酪酸エチルエステル 2.15 g 及び *N*- $\alpha$ -ブチルフェニルヒ

(c) 得られたエステルを実施例 1 の(c)工程と同様に加水分解して、1- $\alpha$ -ブチル-2-(4-カルボキシフェニル)インドール 0.6 g を得た。  
 融点  $188.8 - 189.5^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{IR}, \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1680, 1610$

$\text{NMR}, \delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3\text{SO}}: 0.5 - 1.7 (7\text{H}, \text{m}),$   
 $4.2 (2\text{H}, t, J = 7\text{Hz}), 6.57 (1$   
 $\text{H}, \text{s}), 6.97 - 8.12 (8\text{H}, \text{m})$

$\text{MAS}, m/\text{s}: 1293$

#### 実施例 3

(a) 3-(4-アセチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル 2.3 g 及び *N*- $\alpha$ -ブチルフェニルヒドラゾン 2.4 g を実施例 1 の(a)工程と同様に処理して、3-(4-アセチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル *N*- $\alpha$ -ブチルフェニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸 7.0 g

ドラゾン 2.4 g を実施例 1 の(a)工程と同様に処理して、4-(4-アセチルフェニル)酪酸エチルエステル *N*- $\alpha$ -ブチルフェニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸 7.0 g を実施例 1 の(b)工程と同様に処理して、1- $\alpha$ -ブチル-2-[4-(3-エトキシカルボニルプロピル)フェニル]インドールを得た。

(c) 得られたエステルを実施例 1 の(c)工程と同様に加水分解して、1- $\alpha$ -ブチル-2-[4-(3-カルボキシプロピル)フェニル]インドール 0.3 g を得た。融点  $79.0 - 79.5^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{IR}, \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1700$

$\text{NMR}, \delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3\text{SO}}: 0.5 - 2.8 (13\text{H}, \text{m}),$   
 $4.17 (2\text{H}, t, J = 7\text{Hz}), 6.43 (1$   
 $\text{H}, \text{s}), 6.95 - 7.6 (8\text{H}, \text{m})$

$\text{MAS}, m/\text{s}: 1335$

## 実施例 5

(a) 4-アセチルフエニル酢酸エチルエステル 3.0 g 及び *N*- $\pi$ -ヘキシルフェニルヒドラジン 2.8 g を実施例 1 の(a)工程と同様に処理して、4-アセチルフエニル酢酸エチルエステル *N*- $\pi$ -ヘキシルフェニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸 7.0 g を実施例 1 の(b)工程と同様に処理して、1- $\pi$ -ヘキシル-2-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)インドールを得た。

(c) 得られたエステルを実施例 1 の(c)工程と同様に加水分解して、油状の 1- $\pi$ -ヘキシル-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール 1.0 g を得た。

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ : 1710

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ : 0.7-1.9 (1H, m), 3.6 (2H, s), 4.1 (2H, s, J =

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1700

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6}^{\text{ppm}}$ : 0.8-1.9 (1H, m), 3.6 (2H, s), 4.17 (2H, s, J = 7 Hz), 6.46 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)

MAS, m/e: 363

## 実施例 7

(a) 4-アセチルフエノール 2.0 g 及び *N*- $\pi$ -ブチルフエニルヒドラジン 2.4 g を実施例 1 の(a)工程と同様に処理して、4-アセチルフエノール *N*- $\pi$ -ブチルフエニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸 7.0 g を実施例 1 の(b)工程と同様に処理して、1- $\pi$ -ブチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール 6.0 g を得た。融点 112.6-115.5℃。

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3240

7 Hz), 6.46 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m), 8.86 (1H, s)

MAS, m/e: 335

## 実施例 6

(a) 4-アセチルフエニル酢酸エチルエステル 3.0 g 及び *N*- $\pi$ -オクタルフエニルヒドラジン 3.3 g を実施例 1 の(a)工程と同様に処理して、4-アセチルフエニル酢酸エチルエステル *N*- $\pi$ -オクタルフエニルヒドラゾンを得た。

(b) 得られたヒドラゾン及びポリリン酸 7.0 g を実施例 1 の(b)工程と同様に処理して、1- $\pi$ -オクタール-2-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)インドールを得た。

(c) 得られたエステルを実施例 1 の(c)工程と同様に加水分解して、1- $\pi$ -オクタール-2-(4-カルボキシメチルフェニル)インドール 1.6 g を得た。融点 76.0-82.2℃。

MAS, m/e: 265

## 実施例 8

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)インドール 0.5 g を乾燥エーテルに溶解し、冰冷下リチウムアルミニウムヒドリド 6.0 mg を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌する。反応後、過剰の試薬を水飽和エーテルで分解し、有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去して、1- $\pi$ -ブチル-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)インドール 0.37 g を得た。

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ : 3340

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ : 0.78-1.9 (5H, m), 1.79 (1H, s), 4.12 (2H, s, J = 8 Hz), 4.71 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.0-7.85 (8H, m)

## 実施例 9

1- $\pi$ -ブチル-2-(4-エトキシカルボニル

メチルフェニル)インドール500mgを乾燥エーテル30mlに溶解し、氷冷下リチウムアルミニウムヒドリド140mgを少しずつ加え、室温で1時間攪拌する。反応後、過剰の試薬を氷水で分解し、2N塩酸を加え1時間攪拌後有機層を水洗、乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣をシクロヘキサンより再結晶して、1-*m*-ブチル-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]インドール500mgを得た。融点69.6-70.9℃。

$NMR, \delta^{CDCl_3}, ppm: 0.6-1.9 (7H, m), 2.9 (2H, t, J=6Hz), 2.9 (2H, t, J=6Hz), 4.12 (2H, t, J=6Hz), 6.47 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)$

$MAS, m/\delta: 29.3$

実施例 10

(a) 4-アセチル安息香酸エチルエステル7.27

$H, m), 8.0 (4H, s)$

$MAS, m/\delta: 26.5$

(c) 2-(4-エトキシカルギニルフェニル)インドール4gをジメチルホルムアミド100mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム0.67gを少しずつ加え、室温で1時間攪拌する。次いで、3-メチル-2-ブチニルプロピル22.5gを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応後、反応混合物に氷水を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(3-メチル-2-ブチニル)-2-(4-エトキシカルギニルフェニル)インドール0.5gを得た。融点77.4-79.2℃。

$IR, \nu^{KBr}: 1710$

$NMR, \delta^{CDCl_3}, ppm: 1.4 (3H, t, J=7Hz), 1.65 (8H, s), 4.38 (2H, q, J$

$\delta$ 及びフェニルヒドラジン4.5gをエタノール50mlに溶解し、触媒量の氷酢酸の存在下に1時間還流する。反応混合物を冷却後水にわけ、ベンゼンで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去して、4-アセチル安息香酸エチルエステルフェニルヒドラジンを得た。

(b) 得られたヒドラジン及びポリリン酸120gを90℃で3時間攪拌する。反応後冷水を加え、析出する結晶を回収し水洗する。粗結晶をテトラヒドロフラン-エーテルに溶解し、水洗、乾燥後溶媒を留去して、2-(4-エトキシカルギニルフェニル)インドール7.4gを得た。融点214.8-217.1℃。

$IR, \nu^{KBr}: 3340, 1685, 1600$

$NMR, \delta^{(CD_3)_2SO}, ppm: 1.35 (3H, t, J=7Hz), 2.7 (1H, broad), 4.33 (2H, q, J=7Hz), 6.95-7.65 (4$

$=7Hz), 4.68 (2H, d, J=6Hz), 5.27 (1H, t, J=6Hz), 6.58 (1H, s), 7.0-8.16 (8H, m)$

$MAS, m/\delta: 33.3$

(d) 1-(3-メチル-2-ブチニル)-2-(4-エトキシカルギニルフェニル)インドール0.3gを実施例1の(c)工程と同様に加水分解して、1-(3-メチル-2-ブチニル)-2-(4-カルギニルフェニル)インドール0.15gを得た。融点227.2-230.1℃。

$IR, \nu^{KBr}: 1680, 1600$

$NMR, \delta^{(CD_3)_2SO}, ppm: 1.6 (6H, s), 4.75 (2H, d, J=6Hz), 5.15 (1H, t, J=6Hz), 6.6 (1H, s), 7.0-8.10 (8H, m)$

$MAS, m/\delta: 30.5$

参考例 1

(a) ラネーニッケル30gを蒸留水、次いでn-ヘキサノールで洗浄後アニリン50ml及びn-ヘキサノール100mlを加え16時間加熱攪拌する。反応後冷却し、触媒を濾去し、母液を濃縮する。得られる残渣をエーテルに溶解し水洗、乾燥後溶媒を留去し、減圧蒸留してN-n-ヘキシルアニリン65.3gを得た。沸点143℃/14mmHg。

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ : 3405, 2940, 2880, 1605, 1505, 1325, 750, 695

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ : 0.9 (3H, t), 1.35 (8H, m), 3.08 (2H, t), 3.22 (1H, s), 6.45-7.3 (5H, m)

(b) N-n-ヘキシルアニリン88.5gを酢酸20mlに溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム34.5gの水溶液を滴下し、室温で30分間攪拌する。

110℃/0.3mmHg。

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ : 3400, 2940, 2880, 1605, 1505, 750, 690

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ : 0.88 (3H, t), 1.30 (12H, m), 3.08 (2H, t), 3.52 (1H, s), 6.45-7.3 (5H, m)

(b) N-n-オクタールアニリン10.25g、酢酸23ml及び亜硝酸ナトリウム34.5gを参考例1の(b)工程の前半と同様に処理し、得られた残渣及び亜鉛末10gを参考例1の(b)工程の後半と同様に処理して、N-n-オクタールフェニルヒドラジン10.1gを得た。

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ : 0.7-2.0 (15H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.4 (2H, s), 6.45-7.4 (5H, m)

本発明の化合物を含有する薬剤の製造例を示すと、以下のとおりである。

反応後、反応混合物を水にあげ、ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣を酢酸100mlに溶解し、水15mlを加え、攪拌下亜鉛末9gを少しずつ加える。1時間反応させた後、末反応の亜鉛末を濾去し、母液に水を加え酢酸エーテルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去して、N-n-ヘキシルフェニルヒドラジン7.7gを得た。

IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ : 3400, 2950, 2880, 1605

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ : 0.7-1.9 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=8Hz), 3.45 (2H, s), 6.5-7.4 (5H, m)

#### 参考例2

(a) アニリン50ml及びn-オクタノール100mlを参考例1の(a)工程と同様に処理して、N-n-オクタールアニリン40gを得た。沸点105-

#### 製造例A: カプセル剤

##### 処方1-a 50mgカプセル

	mg/カプセル
活性成分	50
でんぶん	30
乳糖	27.8
ステアリン酸マグネシウム	2.2
	110mg

##### 処方1-b 100mgカプセル

	mg/カプセル
活性成分	100
でんぶん	60
乳糖	55.6
ステアリン酸マグネシウム	4.4
	220mg

活性成分をよく粉砕し、でんぶん、乳糖及びステアリン酸マグネシウムをそれに混合し、よくま



ゼ合セカプセルに充填する。

製造例B：エアゾール

処方2

	%
活性成分	1.5
ソルビタントリオレエート	1.0
ジクロロジフルオロメタン	58.5
1,2-ジクロロテトラフルオロエタン	39.0
	100%

ジクロロジフルオロメタンを $-55^{\circ}\text{C}$ に冷却し、  
高速剪断ミキサーによりソルビタントリオレエー  
トをそれに分散させる。次いで活性成分を分散さ  
せ、1,2-ジクロロテトラフルオロエタンを加  
え、エアゾール容器に充填する。

特許出願人 帝國臓器製薬株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉

同 弁理士 江 角 洋 治

